

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07138281 A**

(43) Date of publication of application: **30 . 05 . 95**

(51) Int. Cl

C07H 19/20
A61K 31/70
// C07D307/62

(21) Application number: **05283096**

(22) Date of filing: **12 . 11 . 93**

(71) Applicant: **TAKEDA CHEM IND LTD**

(72) Inventor: **SHIMIZU CHUICHI**
TAKAGISHI KIYOKAZU
KANEKO TATSUHIKO

(54) **LITHIUM SALT OF TASTE-RELATING
SUBSTANCE AND ITS USE**

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a lithium salt which is a lithium salt of a taste-relating substance, 5'-inosinic acid, has hypotensive action of high safety with reduced side effect and can be used as an effective hypotensor in the forms of oral, injection and drip phleboclytic preparations.

CONSTITUTION: Triethyl phosphate is allowed to react with phosphorus oxychloride under stirring, the reaction mixture is cooled down to 5°C and dripped in water, then inosinic acid is added to effect phosphorylation. The

reaction mixture is poured in water at 0°C to continue the reaction at 5°C for 1 hour, then extracted with toluene. Then, the solvent is removed from the extract to collect the residue. The residue is passed through the activated carbon column treated with lithium hydroxide and hydrochloric acid, eluted with 3.5% lithium hydroxide, the eluate is concentrated at 60°C, then cooled down to 25°C to precipitate crystals whereby new lithium 5'-inosinate is obtained. The compound is formulated with α -form starch, corn starch and magnesium stearate into a hypotensive preparation of low toxicity with no side effect.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-138281

(43) 公開日 平成7年(1995)5月30日

| (51) Int.Cl. ⁸ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|---------------------------|-------|---------|-----|--------|
| C 0 7 H 19/20 | | | | |
| A 6 1 K 31/70 | A B U | 9454-4C | | |
| // C 0 7 D 307/62 | | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 8 頁)

| | | | |
|-----------|------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平5-283096 | (71) 出願人 | 000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 |
| (22) 出願日 | 平成5年(1993)11月12日 | (72) 発明者 | 清水 忠一 大阪府豊中市上野坂1丁目18番14号 |
| | | (72) 発明者 | 高岸 喜代和 兵庫県神戸市灘区篠原伯母野山町1丁目1番3-504号 |
| | | (72) 発明者 | 金兒 熊彦 大阪府三島郡島本町東大寺3丁目42番地の10 |
| | | (74) 代理人 | 弁理士 青山 葆 (外1名) |

(54) 【発明の名称】 呈味関連物質のリチウム塩およびその用途

(57) 【要約】

【目的】 降圧作用を有する新規化合物及びそれを含有する降圧剤の提供。

【構成】 5'-イノシン酸のリチウム塩及びそれを含有してなる降圧剤。

【効果】 降圧剤として安全に投与できる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 5'-イノシン酸のリチウム塩。

【請求項 2】 5'-イノシン酸のリチウム塩を含有してなる降圧剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、呈味関連物質のリチウム塩およびその用途に関する。さらに詳しくは、本発明は、5'-イノシン酸のリチウム塩およびこれを含有してなる降圧剤に関する。

【0002】

【従来の技術および課題】臨床上、レセルピン等の降圧剤、シメチジン等の抗潰瘍剤、ベザフィブレート等の脂質代謝改善剤、イブプロフェン等の鎮痛消炎剤、シンナリジン等の低酸素予防・治療剤、アスピリン等の血小板凝集抑制剤、パパペリン等の抗アレルギー剤が用いられているが、抗副作用等の点で未だ十分満足できるものではない。

【0003】

【課題を解決するための手段】本発明者らはかかる状況に鑑み鋭意検討した結果、呈味関連物質であるイノシン酸のリチウム塩が降圧剤として有効かつ安全に用いられることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0004】本発明は、(1) 5'-イノシン酸のリチウム塩、および(2) 5'-イノシン酸のリチウム塩を含有してなる降圧剤に関する。

【0005】本発明で使用する5'-イノシン酸のリチウム塩は、複数のリチウム塩を含有するものであってもよい。特に、ジリチウム塩が好ましい。本発明で使用するリチウム塩のリチウムの結合部位は、特に限定するものではなく、リチウム塩を形成し得るいずれの位置であってもよい。

【0006】5'-イノシン酸のリチウム塩は、5'-イノシン酸をリチウム化反応に付すことにより得られる。本反応は、通常公知の方法を用い、例えば、5'-イノシン酸と水酸化リチウム、炭酸リチウム等のリチウム化合物とを反応させることにより実施できる。本反応は、反応を阻害しない溶媒中で行われる。好ましい溶媒としては、いずれのリチウム塩の場合も、水、アルコール類(例、メタノール、エタノールなど)が用いられる。

【0007】炭酸リチウムなどのリチウム化合物の使用量は、5'-イノシン酸に対して約0.3~10倍モル、好ましくは約0.4~5倍モルである。反応温度は、約10℃~80℃である。反応時間は、約1分~6時間程度である。

【0008】かくして製造される上記リチウム塩は、自体公知の分離・精製手段(例、シリカゲル、ポリスチレン系樹脂、活性炭、逆相系などを用いたカラムクロマトグラフィー、溶媒抽出、減圧濃縮、結晶化、再結晶など)により単離採取することができる。上記原料として

用いる5'-イノシン酸は商業的に入手可能であり、または通常公知の方法により製造される。

【0009】本発明で用いる5'-イノシン酸のリチウム塩は毒性が低く、降圧作用を奏するため、ヒトを含む哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコなど)の降圧剤などとして使用することができる。

【0010】本発明で用いる5'-イノシン酸のリチウム塩は、それ自体公知の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤などと混合し、自体公知の方法に従って、製剤[例、錠剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、散剤、クリーム剤、液剤、坐剤、注射剤、経鼻剤など]として経口的もしくは非経口的に安全に投与することができる。医薬組成物中、5'-イノシン酸のリチウム塩の含量は、約20~95重量%、好ましくは約50~90重量%である。

【0011】5'-イノシン酸のリチウム塩を降圧剤として使用する際の投与量は、投与ルートおよび疾患の程度などにより適宜選定されるが、ヒトに経口的に投与する場合は、一般に約100mg~約20g/成人患者/日の範囲内であり、とりわけ約1g~約10g/成人患者/日の範囲が好ましい。1回量は、約50mg~5g/成人患者であり、1日2~4回投与する。また、非経口的に投与してもよい。この場合、投与量はもちろん上記した範囲内でよい。例えば、静脈もしくは筋肉内注射剤の場合には、生理食塩水などのような注射可能な溶媒が用いられる。点滴静注剤の場合には、グルコース水溶液などのような任意の希釈液を使用できる。

【0012】上記経口製剤、例えば錠剤を製造する際には、結合剤(例、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルプロピルメチルセルロース、マクロゴールなど)、崩壊剤(例、デンプン、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど)、賦形剤(例、乳糖、デンプンなど)、滑沢剤(例、ステアリン酸マグネシウム、タルクなど)などを適宜配合することができる。また、非経口製剤、例えば注射剤を製造する際には、等張化剤(例、ブドウ糖、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウムなど)、防腐剤(例、ベンジルアルコール、クロロブタノール、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピルなど)、緩衝剤(例、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液など)などを適宜配合することができる。本発明の予防・治療剤を使用することにより、各種疾患を副作用なく顕著に予防、治療することができるので、本発明は内科領域等に極めて大きく貢献するものである。

【0013】さらに本発明は、イノシンのリチウム塩、イノシンのリチウム塩を含有してなる抗潰瘍剤、グアニンのリチウム塩を含有してなる抗潰瘍剤、5'-グアニル酸のリチウム塩を含有してなる脂質代謝改善剤、グルタミン酸のリチウム塩を含有してなる鎮痛消炎剤、グルタミン酸のリチウム塩を含有してなる低酸素症予防治

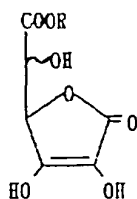
療剤、グルタミン酸のリチウム塩を含有してなる血小板凝集抑制剤、グルタミン酸のリチウム塩を含有してなる抗アレルギー剤、グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩またはグルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩、グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩またはグルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩を含有してなる鎮静剤、およびグルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩またはグルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩を含有してなる鎮痛消炎剤に関する。これらリチウム塩のうち、イノシンのリチウム塩、グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩およびグルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩は、文献未記載の新規化合物である。

【0014】上記のリチウム塩は、いずれも、可能ないずれのリチウム塩でもよく、複数のリチウムを含有するものであってもよい。イノシンのリチウム塩としては、モノリチウム塩が好ましい。グアニシンのリチウム塩としては、モノリチウム塩が好ましい。グアニル酸のリチウム塩としては、ジリチウム塩が好ましい。グルタミン酸のリチウム塩としては、ジリチウム塩が好ましい。グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩としては、ジリチウム塩が好ましい。グルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩としては、モノリチウム塩が好ましい。上記リチウム塩のリチウムの結合部位は、特に限定するものではなく、リチウム塩を形成し得るいずれの位置であつてもよい。特に、イノシンのリチウム塩の場合は、イノシンの1位または7位が好ましい。グアニル酸のリチウムの結合位置は、可能ないずれの位置であつてもよいが、好ましくはリン酸基である。

【0015】上記グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩またはグルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩は、式(1)：

【0016】

【化1】



【0017】〔式中、Rは水素原子または低級アルキル基を示す。波線はS配位またはR配位を示す〕で表される化合物(化合物(1))のリチウム塩である。かかるグルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩またはグルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩は、それらのD型およびL型のいずれをも包含するが、D-グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩またはD-グルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩が好ましい。Rで示される低級アルキル基としては、炭素数1～6の直鎖状または分枝状のアルキル基を挙げる

ことができる。

【0018】炭素数1～6の直鎖状または分枝状のアルキル基としては、例えばメチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、iso-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、iso-アミル、sec-アミル、tert-アミル、neo-ペンチル、n-ヘキシルなどを用いることができる。このようなアルキル基は、各種置換基で置換されていてもよい。このような置換基としては塩素、臭素、ヨウ素、フッ素などのハロゲン、シアノ、水酸基、カルボキシルまたはそのエステル、アミノカルボニル基、-O-アルキル(C₁₋₆)あるいは-O-フェニルで示されるエーテル、-CO-アルキル(C₁₋₆)で示されるアシル、ベンゾイルなどがある。

【0019】イノシンのリチウム塩、グアニシンのリチウム塩、5'-グアニル酸のリチウム塩、グルタミン酸のリチウム塩、グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩およびグルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩は、上記と同様に製造される。例えば、それぞれ、イノシン、グアニシン、5'-グアニル酸、グルタミン酸、グルコサッカロアスコルビン酸およびグルコサッカロアスコルビン酸のエステルをリチウム化反応に付すことにより得られる。本反応は、いずれのリチウム塩の場合も、通常公知の方法を用い、例えば、上記各原料と水酸化リチウム、炭酸リチウム等のリチウム化合物とを反応させることにより実施できる。本反応は、反応を阻害しない溶媒中で行われる。好ましい溶媒としては、いずれのリチウム塩の場合も、水、アルコール類(例、メタノール、エタノールなど)が用いられる。

【0020】炭酸リチウムなどのリチウム化合物の使用量は、イノシンのリチウム塩の場合は、イノシンに対して0.3～5倍モル、好ましくは0.4～3倍モルである。グアニシンのリチウム塩の場合は、グアニシンに対して0.3～5倍モル、好ましくは0.4～3倍モルである。グアニル酸のリチウム塩の場合は、グアニル酸に対して0.3～1.0倍モル、好ましくは0.4～5倍モルである。グルタミン酸のリチウム塩の場合は、グルタミン酸に対して0.3～5倍モル、好ましくは0.4～3倍モルである。グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩の場合は、グルコサッカロアスコルビン酸に対して0.3～5倍モル、好ましくは0.4～3倍モルである。グルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩の場合は、グルコサッカロアスコルビン酸のエステルに対して0.3～5倍モル、好ましくは0.4～3倍モルである。

【0021】反応温度は、いずれのリチウム塩の場合も約10℃～80℃である。反応時間は、いずれのリチウム塩の場合も約1分～6時間程度である。かくして製造される上記リチウム塩は、いずれも、自体公知の分離・精製手段(例、シリカゲル、ポリスチレン系樹脂、活性炭、逆相系など)を用いたカラムクロマトグラフィー、溶

媒抽出、減圧濃縮、結晶化、再結晶など)により単離採取することができる。上記原料として用いるイノシン、グアノシン、5'-グアニル酸、グルタミン酸、グルコサッカロアスコルビン酸およびグルコサッカロアスコルビン酸のエステル(例、特開昭62-228091号、特開昭64-85970号等)は、いずれも、商業的に入手可能かまたは通常公知の方法により製造される。

【0022】上記リチウム塩は、いずれも毒性が低く、各種効果を奏するため、ヒトを含む哺乳動物(例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコなど)の各種疾患予防治療剤として用いることができる。例えば、イノシンのリチウム塩は、ガストリン拮抗作用、ストレス潰瘍予防作用、サブスタンスP拮抗作用を有し、抗潰瘍剤などとして用いることができる。グアノシンのリチウム塩は、5-HT₃拮抗作用、ガストリン拮抗作用を有し、抗潰瘍剤などとして用いることができる。5'-グアニル酸のリチウム塩は、コレステロール低下作用、血清ヘパリン析出性βリポ蛋白質低下作用を有し、脂質代謝改善剤などとして用いることができる。グルタミン酸のリチウム塩は、鎮痛作用、抗炎症・抗アレルギー作用(ロイコトリエンD₄拮抗作用、ブラディキニン拮抗作用)、シアン化カリウム低酸素症予防作用、血小板凝集抑制作用を有し、鎮痛消炎剤、抗アレルギー剤、低酸素症予防治療剤、血小板凝集抑制剤などとして用いることができる。D-グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩またはD-グルコサッカロアスコルビン酸のエステルのジリチウム塩は、鎮静作用、鎮痛消炎作用を有し、鎮静剤、鎮痛消炎剤などとして用いることができる。

【0023】これらのリチウム塩は、いずれも、上記と同様にして医薬組成物[例、錠剤、顆粒剤、カプセル剤(ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む)、散剤、クリーム剤、液剤、坐剤、注射剤、経鼻剤など]として経口的もしくは非経口的に安全に投与することができる。

【0024】グアノシンのリチウム塩を抗潰瘍剤として使用する際の投与量、5'-グアニル酸のリチウム塩を脂質代謝改善剤として使用する際の投与量、グルタミン酸のリチウム塩を鎮痛消炎剤として使用する際の投与量、グルタミン酸のリチウム塩を低酸素症予防治療剤として使用する際の投与量、グルタミン酸のリチウム塩を血小板凝集抑制剤として使用する際の投与量、グルタミン酸のリチウム塩を抗アレルギー剤として使用する際の投与量、D-グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩を鎮静剤として使用する際の投与量、D-グルコサッカロアスコルビン酸のリチウム塩を鎮痛消炎剤として使用する際の投与量、D-グルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩を鎮静剤として使用する際の投与量、およびD-グルコサッカロアスコルビン酸のエステルのリチウム塩を鎮痛消炎剤として使用する際の投与量は、それぞれ上記と同様である。

【0025】

【実施例】以下に、実施例、試験例および参考例を示して本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

5'-イノシン酸のリチウム塩の製造

(1)リン酸化反応

4ツロフラスコにTEP(トリエチルリン酸)を458.7g(イノシンの16.9等量)入れ、撹拌しながらPOCl₃を62.835g(2.75等量)入れ、5℃まで冷却した。次に水2.95g(1.1等量)を滴下した。そして、イノシンを少しずつ添加した。そのまま9℃で2.5Hr反応させ、5℃まで低下させてさらに30分間、反応させた。

(2)加水分解反応

反応終了液を撹拌しながら、0℃の水700ml(イノシンの重量に対して17.5倍量)を徐々に加えた。水を加え終わって5℃で1時間、そのまま撹拌した。

(3)抽出

上記(2)で得られた溶液をトルエン約1リットル(加水分解液量と同量)ずつで7回、抽出を行い、TEPを除去した。次に、抽出液を撹拌しながら、エアーレーションを15分間行い、トルエンを除去した。残液を採取した。

【0026】(4)吸着工程A

ジャケット式のカラムにLH₂C炭(椰子がらの水蒸気賦活炭)を700mlを充填し、水酸化リチウムと塩酸でカラムを再生した。まず、上記(3)で得られた残液670mlを吸着させ、ついで、水1170mlで水洗を行い、3.5%LiOH溶液1440mlで溶出した。そして、A260の値が100以上になったところを分取し、塩酸でpHを9.2に調製したところ、不溶物が沈降してきたので濾過し、吸着原液Bとした。

(5)吸着工程B

カラムにK-1炭(木粉の塩化亜鉛炭)30mlを充填し、水酸化リチウムと塩酸でカラムを再生した。吸着原液B785mlを通液し、通過液は最初の30mlは捨てて残りは回収した。次いで、水290mlで水洗を行い、通過液はすべて回収した。2つの通過液を混合してB液とした。

(6)品出工程

湯浴の温度60℃、減圧下、エバポレーターでB液1070mlを160mlまで濃縮した。白く濁ったので、ガラスフィルターで濾過した。濾液を60℃の湯浴でしばらく撹拌して25℃まで冷却して品出した。25℃でしばらく放置した後、ガラスフィルターで濾過し、結晶はエタノールで洗浄、乾燥し、5'-イノシン酸のリチウム塩を得た。取得化合物のイノシン酸(LMP)は61.76%、Li6.22%、水分28.57%を含有し、pHは9.3であった。

mp: 200℃付近で褐変。250℃で黒色塊となる。

【0027】実施例2

実施例1で得られた5'-イノシン酸のリチウム塩50 *

| | |
|----------------|-------|
| 5'-イノシン酸のリチウム塩 | 500mg |
| α 化デンプン | 15mg |
| コーンスターチ | 22mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3mg |
| | 540mg |

* 0mgを含有し、下記の組成を含有する錠剤を自公知の方法により製造した。

(1錠あたり)

【0028】試験例1

5'-イノシン酸のリチウム塩の降圧作用

[方法]無麻酔の高血圧自然発症ラット(収縮血圧180~220mmHg)2匹を用い、室温32±1℃の環境下で被検体(5'-イノシン酸のリチウム塩)30mg/kg投与前、投与後、1時間、2時間、4時間目に血圧を測定した。なお、同時に心電図で心搏度数を測定した。

[結果]血圧下降度は投与後1時間、2時間、4時間で、各々23%、17%、18%であった。心搏度数には有意の変化は認められなかった。なお、降圧作用はレセルピン30mg/kg経口投与とほぼ同等であった。

【0029】試験例2

5'-イノシン酸のリチウム塩の毒性

[方法]マウス各3匹に被検体(5'-イノシン酸のリチウム塩)100mg/kg経口投与あるいは50mg/kg腹腔内投与し、72時間観察した。

[結果]いずれの投与経路においても症状に変化は認められず、毒性所見は皆無であった。

【0030】参考例1

イノシンのリチウム塩の製造

イノシン20gに2N LiOH53mlを添加し、60℃で溶解した。その後、徐々に25℃まで冷却して、結晶を晶出させた。母液を分離後、結晶をエクノールで洗浄し、デシケータ中で乾燥し、イノシンのリチウム塩を得た。取得化合物はイノシン83.3%、Li2.2%、水分9.5%を含有し、pHは10.2であった。

mp: 100℃で分解。

【0031】参考例2

グアノシンのリチウム塩の製造

グアノシン13gに2N LiOH30mlを添加し、50℃で溶解した。その後、徐々に25℃まで冷却して、結晶を晶出させた。母液を分離後、結晶をエクノールで洗浄し、グアノシンのリチウム塩を得た。取得化合物はグアノシン85.85%、Li2.1%、水分10.5%を含有し、pHは10.4であった。

【0032】参考例3

5'-グアニル酸のリチウム塩の製造

(1)リン酸化反応

4ッロフラスコにTEP(トリエチルリン酸)434.1g入れ、攪拌しながらPOCl₃を59.461g入れ、5℃まで冷却した。次に水2.79gを滴下した。そして、グアノシン40gを少しずつ添加した。そのまま9

℃で5時間反応させ、5℃まで低下させてさらに30分間、反応させた。

(2)加水分解反応

反応終了液を攪拌しながら、0℃の水700mlを徐々に加えた。水を加え終わって5℃で1時間、そのまま攪拌した。

(3)抽出

上記(2)で得られた溶液をトルエン約1リットル(加水分解液量と同量)ずつで7回、抽出を行い、TEPを除去した。次に、抽出液を攪拌しながら、エアーレーションを15分間行い、トルエンを除去し残液を採取した。

20 【0033】(4)吸着工程A

ジャケット式のカラムにLH₂C炭(椰子がらの水蒸気賦活炭)を700mlを充填し、水酸化リチウムと塩酸でカラムを再生した。まず、上記(3)で得られた残液670mlを吸着させ、ついで、水1170mlで水洗を行い、3.5%LiOH溶液1440mlで溶出した。そして、A260の値が100以上になったところを分取し、塩酸でpHを9.2に調整したところ、不溶物が沈降してきたので濾過し、吸着原液Bとした。

(5)吸着工程B

30 カラムにK-1炭(木粉の塩化亜鉛炭)30mlを充填し、水酸化リチウムと塩酸でカラムを再生した。吸着原液B785mlを通液し、通過液は最初の30mlは捨てて残りは回収した。次いで、水290mlで水洗を行い、通過液はすべて回収した。2つの通過液を混合してB液とした。

(6)晶出工程

湯浴の温度60℃、減圧下、エバポレーターでB液1070mlを160mlまで濃縮した。白く濁ったので、ガラスフィルターで濾過した。濾液を60℃の湯浴でしばらく攪拌して25℃まで冷却して晶出した。25℃でしばらく放置した後ガラスフィルターで濾過し、結晶はエクノールで洗浄、乾燥し、5'-グアニル酸のリチウム塩を得た。取得化合物はグアニル酸(GMP)72.67%、Li5.17%、水分18.89%を含有していた。

【0034】参考例4

グルタミン酸のリチウム塩の製造

50 L-グルタミン酸4.9g(33.33mM)を水50mlに懸濁し、これに水酸化リチウム2.8g(66.66mM)を加えて攪拌した(発熱し、均一溶液となった)。反応液を自然濾過したのち、凍結乾燥し、アメ状物を得た。デシケ

9

ータ中で乾燥して粉末とし、アセトンで洗浄したのち、デシケータ中で乾燥、5.8gのグルタミン酸のリチウム塩の粉末を得た。mp. 85~87℃。

元素分析: $C_5H_7NO_4Li_2 \cdot 2H_2O$ (分子量 195.02748) として

計算値: C: 30.79, H: 5.69, N: 7.18

実験値: C: 31.36, H: 5.73, N: 7.15

【0035】参考例5

D-グルコサッカロアスコルビン酸のジリチウム塩の製造

D-グルコサッカロアスコルビン酸 8.32g (40mM) *

| | |
|--------------|-------|
| イノシンのリチウム塩 | 500mg |
| α化デンプン | 15mg |
| コーンスターチ | 22mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3mg |

540mg

(1錠あたり)

【0037】参考例7

参考例2で得られたグアノシンのリチウム塩 500mg ※

| | |
|--------------|-------|
| グアノシンのリチウム塩 | 500mg |
| α化デンプン | 15mg |
| コーンスターチ | 22mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3mg |

540mg

(1錠あたり)

【0038】参考例8

参考例3で得られた5'-グアニル酸のリチウム塩 50 ★

| | |
|----------------|-------|
| 5'-グアニル酸のリチウム塩 | 500mg |
| α化デンプン | 12mg |
| コーンスターチ | 22mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3mg |

540mg

(1錠あたり)

【0039】参考例9

参考例4で得られたグルタミン酸のリチウム塩 500mg ☆

| | |
|--------------|-------|
| グルタミン酸のリチウム塩 | 500mg |
| α化デンプン | 15mg |
| コーンスターチ | 22mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3mg |

540mg

(1錠あたり)

【0040】参考例10

参考例5で得られたD-グルコサッカロアスコルビン酸 ◆

| | |
|-----------------------|-------|
| D-グルコサッカロアスコルビンのリチウム塩 | 500mg |
| α化デンプン | 15mg |
| コーンスターチ | 22mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 3mg |

540mg

(1錠あたり)

【0041】参考例11

10

*を20mlの水に懸濁し、これに炭酸リチウム 1.8g (39.9mM) を粉末のまま少量ずつ加えた。その反応液を自然濾過したのち、濾液に大量のエタノールを加えて攪拌すると、粉末状物が析出した。これを濾取、エタノール洗浄後、デシケータ中で乾燥し、D-グルコサッカロアスコルビン酸のジリチウム塩粉末 9g を得た。mp. 300℃以上 (210℃付近で褐変)。

【0036】参考例6

参考例1で得られたイノシンのリチウム塩 500mg を含
有し、下記の組成を含有する錠剤を自体公知の方法によ
り製造した。

500mg

15mg

22mg

3mg

540mg

(1錠あたり)

※含有し、下記の組成を含有する錠剤を自体公知の方法によ
り製造した。

500mg

15mg

22mg

3mg

540mg

(1錠あたり)

★0mgを含有し、下記の組成を含有する錠剤を自体公知の
方法により製造した。

500mg

12mg

22mg

3mg

540mg

(1錠あたり)

☆を含有し、下記の組成を含有する錠剤を自体公知の方法
により製造した。

500mg

15mg

22mg

3mg

540mg

(1錠あたり)

◆のリチウム塩 500mg を含有し、下記の組成を含有す
る錠剤を自体公知の方法により製造した。

500mg

15mg

22mg

3mg

540mg

(1錠あたり)

50 イノシンのリチウム塩のガストリン拮抗作用

【方法】2日間絶食したラット2匹に被検体(イノシンのリチウム塩)10mg/kgを腹腔内投与し、30分後にペンタガストリン5 μ g/kgを皮下注射した。5分後に生理食塩水2mlと共に経口食を与え、胃液の酸度(meq HCl/ml)を測定した。

【結果】コントロール群に比し、被検体投与群では20%抑制された。

【0042】参考例12

イノシンのリチウム塩のストレス潰瘍予防作用

【方法】2日間絶食した2匹のラットに被検体(イノシンのリチウム塩)30mg/kgを経口投与し、その30分後に金網で拘束し、22~24℃の水に部分的に4時間漬けた。その後、ラットを剖検し、出血と潰瘍病変の程度により評点化し、効果を判定した。

【結果】コントロール群に比し、被検体投与群では13%の抑制作用が認められた。

【0043】参考例13

イノシンのリチウム塩のサブスタンスP拮抗作用

【方法】モルモット摘出回腸切片をアトロピン、ジフェンヒドラミンおよびインドメタシン各1 μ g/mlを含む37℃の生理食塩水に懸垂し、サブスタンスP 10ng/mlによる最大の収縮反応を100%とし、これに対する被検体(イノシンのリチウム塩)3 μ g/mlの作用を測定した。

【結果】20%の抑制作用が認められた。

【0044】参考例14

イノシンのリチウム塩の毒性

【方法】マウス各3匹に被検体(イノシンのリチウム塩)100mg/kg経口投与あるいは50mg/kg腹腔内投与し、72時間症状を観察した。

【結果】経口投与群では弱い四肢弛緩が認められた以外、特記すべき症状は見られなかった。腹腔内投与群では異常症状は皆無であった。

【0045】参考例15

グアノシンのリチウム塩の5-HT₂拮抗作用

【方法】マウス3匹に被検体(参考例2で得られたグアノシンのリチウム塩)を10mg/kgずつ腹腔内投与し、30分後、5HT 0.25mg/kg静脈内投与によって惹起された徐脈をペントバルビツール麻酔下で記録した。

【結果】生理食塩水を投与した対照群に比し、被検体は徐脈を35%抑制した。

【0046】参考例16

グアノシンのリチウム塩のガストリン拮抗作用

【方法】2日間絶食したラット2匹に被検体(グアノシンのリチウム塩)10mgを腹腔内投与し、30分後にペンタガストリン5 μ g/kgを皮下注射した。5分後に生理食塩水2mlと共に経口食を与え、胃液の酸度(meq HCl/ml)を測定した。

【結果】グアノシンのリチウム塩では、12%の抑制作用が認められた。

【0047】参考例17

グアノシンのリチウム塩の毒性

【方法】1群3匹のマウスに被検体(グアノシンのリチウム塩)100mg/kgを経口投与、あるいは50mg/kgを腹腔内投与し、各々72時間観察した。

【結果】いずれの投与群においても異常所見は皆無であった。

【0048】参考例18

グアニル酸のリチウム塩のコレステロール低下作用

【方法】6匹のマウスに高コレステロール/コレイン酸食を与え、6日目に被検体(参考例1で得られたグアニル酸のリチウム塩)50mg/kgを、その12時間後の7日目に50mg/kgを、計100mg/kgになるように経口投与した。一晩絶食した後、血清コレステロールを測定した。

【結果】22%の血清コレステロール低下作用が認められた。これはベザフィブレート100mg/kg経口投与とほぼ同等の効果であった。

【0049】参考例19

グアニル酸のリチウム塩の血清ヘパリン析出性 β リポ蛋白質低下作用

【方法】試験例10と同様にして、一晩絶食した後のマウスの血清ヘパリン析出性 β リポ蛋白質量(低密度リポ蛋白質および超低密度リポ蛋白質分画に相当)測定した。

【結果】コントロール群に比し、グアニル酸のリチウム塩では26%の低下作用が認められた。これはベザフィブレート100mg/kg経口投与と同等の効果であった。

【0050】参考例20

グアニル酸のリチウム塩の毒性

【方法】3匹のマウスに被検体(グアニル酸のリチウム塩)を100mg/kgずつ経口投与あるいは50mg/kgずつ腹腔内投与し、72時間症状を観察した。

【結果】いずれの投与群においても異常所見は認められなかった。

【0051】参考例21

グルタミン酸のリチウム塩のロイコトリエンD₄拮抗作用

【方法】アトロピン、ジフェンヒドラミンおよびインドメタシンの各濃度が1 μ g/mlである生理食塩水(37℃)中にモルモット摘出回腸切片を懸垂した。その液にロイコトリエンD₄10ng/mlおよび被検体(グルタミン酸のリチウム塩)3 μ g/mlを添加し、最大収縮反応を観察した。

【結果】グルタミン酸のリチウム塩では、19%のロイコトリエンD₄拮抗作用が認められた。

【0052】参考例22

グルタミン酸のリチウム塩のブラディキニン拮抗作用

【方法】アトロピン、ジフェンヒドラミンおよびインドメタシン各1 μ g/mlずつ含む生理食塩水(37℃)中にモルモット摘出回腸切片を漬け、ブラディキニン10ng/

mlによって惹起された最大の収縮反応を100%とし、これに対する被検体(グルタミン酸のリチウム塩)3 μ g/mlの作用を検討した。

【結果】グルタミン酸のリチウム塩では、22%の抑制作用が認められた。

【0053】参考例23

グルタミン酸のリチウム塩の鎮痛作用

【方法】1群3匹のマウスに被検体(グルタミン酸のリチウム塩)100mg/kgを各々経口投与し、1時間後にフェニルキノン2mg/kgを腹腔内投与した。その後、5～10分間におけるマウスのライジング回数を観察した。

【結果】コントロール群に比し、グルタミン酸のリチウム塩ではライジングが33%抑制された。

【0054】参考例24

グルタミン酸のリチウム塩のシアン化カリウム低酸素症予防作用

【方法】5匹のマウスに被検体(グルタミン酸のリチウム塩)100mg/kgずつを経口投与し、次いで、60分後にシアン化カリウム2.4mg/kg(LD₅₀に相当)を急速静注し、さらに60分後の生存率を測定した。

【結果】20%の生存率が認められた。

【0055】参考例25

グルタミン酸のリチウム塩の血小板凝集抑制作用

【方法】ウサギの多血小板血漿に被検体(グルタミン酸のリチウム塩)を100 μ g/mlの濃度になるよう添加し、次いで、アデノシン二リン酸0.4 μ g/mlを添加し、血小板凝集作用を観察した。

【結果】グルタミン酸のリチウム塩では、26%の凝集抑制作用が認められた。

【0056】参考例26

グルタミン酸のリチウム塩の毒性

【方法】1群3匹のマウスに被検体(グルタミン酸のリチウム塩)300mg/kgを経口投与あるいは100mg/kg腹腔内投与し、72時間観察した。

【結果】いずれの投与群においても異常所見は見られなかった。

【0057】参考例27

参考例5で得られたD-グルコサッカロアスコルビン酸ジリチウム塩の毒性および鎮静作用

【方法】注射用蒸留水に溶解した被検体をJcl:ICRマウス雌雄各群2匹に500mg/kgおよび1000mg/kgの用量を単回経口投与し、症状を7日間観察した。

【結果】死亡例はなく、いずれの用量においても特記すべき毒性所見は認められなかった。一方、投与後、30分から6時間にかけて用量依存的な鎮静作用が認められた。

【0058】参考例28

D-グルコサッカロアスコルビン酸のジリチウム塩の作用

【方法】1群3匹のマウスに被検体(D-グルコサッカロアスコルビン酸のジリチウム塩)100mg/kgを各々経口投与し、1時間後にフェニルキノン2mg/kgを腹腔内投与した。その後、5～10分間におけるマウスのライジング回数を観察した。

【結果】コントロール群に比し、D-グルコサッカロアスコルビン酸のジリチウム塩ではライジングが33%抑制された。

【0059】参考例29

D-グルコサッカロアスコルビン酸のジリチウム塩のロイコトリエンD₄拮抗作用

【方法】アトロピン、ジフェンヒドラミンおよびインドメタシンの各濃度が1 μ g/mlである生理食塩水(37℃)中にモルモット摘出回腸切片を懸垂した。その液にロイコトリエンD₄10ng/mlおよび被検体(D-グルコサッカロアスコルビン酸のジリチウム塩)3 μ g/mlを添加し、最大収縮反応を観察した。

【結果】グルタミン酸のリチウム塩では、33%のロイコトリエンD₄拮抗作用が認められた。

【0060】

【発明の効果】本発明によれば、新規な5'-イノシン酸のリチウム塩およびそれを含有してなる降圧剤が提供される。本発明の5'-イノシン酸のリチウム塩は低毒性で副作用がなく、安全に投与される。